

**EVOLUTION DU DIABETE
DES HEMOCHROMATOSES
SOUS L'INFLUENCE
DES SAIGNEES REPETEES
ET DE LA DESFERRIOXAMINE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Octobre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard FERRY

Né le 7 Juillet 1934, à GUÉRIGNY (58)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42. quai Gailleton. 42

1965

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1965 — N° 137

**EVOLUTION DU DIABETE
DES HEMOCHROMATOSES
SOUS L'INFLUENCE
DES SAIGNEES REPETEES
ET DE LA DESFERRIOXAMINE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Octobre 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gérard FERRY

Né le 7 Juillet 1934, à GUÉRIGNY (58)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen M. J.-F. CIER.
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.
Professeurs Honoraires : MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE,
MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON

PROFESSEURS

Clinique urologique MM.	CIBERT.	Clinique chirurgicale or- thopédique et trauma- tologique MM.	CREYSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- rout).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale	DECHAUME.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Anatomie	LATARJET.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT	Clinique médicale D	GIRARD Marcel.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique biologique et mé- dicale	X...	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Radiologie	PAPILLON.
Pharmacie galénique	REVOL.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge .	JEUNE.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Thérapeutique	GONIN.
Médecine du travail	BOURRET.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Physiologie B	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie .	NETIEN.	Clinique endocrinologique .	GUINET.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie ortho- pédique	TRILLAT
Chimie analytique phar- maceutique	BADINAND.	Clinique stomatologique .	FREIDEL
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION
Médecine légale et déon- tologie	ROCHE.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	Joseph
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Histologie et embryologie .	DORCHE.
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.	Chimie	DUMONT Louis
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Physiologie A	PERROT.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie	THIERS.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .	CIER J.-F.
Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN.	Clinique de chirurgie car- diacque	PERRIN J.
		Clinique médicale infantile	MICHAUD Pierre
		Clinique gynécologique ..	X...
		Biologie médicale et phar- macodynamie	MATHIEU.
		Clinique des maladies in- fectieuses	FAUCON.
		Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	BERTOYE.
			X..

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET.
Hygiène et climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André.
Médecine générale	PONT Maurice.
Pathologie métabolique et rénale	TRAEGER.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analytique	de SOLLIERS.
Médecine générale	DESPIERRES.
Médecine du travail	TOLOT.
Parasitologie	GARIN.
Hygiène	THIVOLET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger.	Pédiatrie et puériculture	MM. FRANÇOIS.
Electro-radiologie	PINET.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Dermatologie	COLOMB.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Médecine générale	LAMBERT.
Pathologie expérimentale ..	JOUVET.	Médecine générale	FRIES.
Physique biologique	PEYRIN.	Pédiatrie	GILLY.
Anatomie pathologique ..	TOMMASI.	Médecine générale	ROBERT.
Electro-radiologie	BUFFARD.	Anatomie	BOUCHET.
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE.	Pédiatrie	BETHENOD.
Stomatologie	de MOURGUES F.	Immunologie, sérologie, hé- matologie	GERMAIN.
Maladies infectieuses	NAUSSAC.	Pédiatrie	LARBRE.
Chirurgie générale	REBOUILLAT.	Chirurgie générale	SOUSTELLE.
Pédiatrie	ROMAGNY.	Médecine générale	VIALA.
Médecine générale	DELAHAYE.	Bactériologie, parasitologie, virologie	VINCENT.
Anesthésiologie	DELEUZE.	Pneumo-physiologie	KALB.
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD.	Médecine légale	COLIN.
Anesthésiologie	MICHEL.	Chimie biologique	BERTRAND.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY.	Hygiène	MM. RIFFAT.
Histologie et embryologie ..	GIROD.	Physiologie	FLANDROIS.
Chimie biologique	GRAS.	Bactériologie	VIALIER- RAYNARD.
Chimie analytique	MALLEIN.	Pharmacie galénique	ROLLET.

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale	MM. MARION Pierre.	Orthopédie	MM. FAYSSÉ.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD.
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	DEVIC.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Obstétrique	DUMONT Martial.	Chirurgie générale	MARET.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	MORNEX.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Gynécologie obstétricale ..	NOTTER.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Médecine générale	NORMAND.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.	Médecine générale	PERRIN André.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.	Stomatologie	DUMAS.
Electro-radiologie	CHASSARD.	Obstétrique	GARMIER.
		Médecine générale	NOEL.
		Orthopédie	SCHNEPP.
		Chirurgie générale	MOUNIER-KUHN Alain.

EXAMINATEURS DE LA THESE

*Président : M. VACHON ; Assesseurs : MM. PLAUCHU,
MORNEX et SCHOTT*

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

ET A TOUTE SA FAMILLE

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

Professeur de Pathologie médicale

C'est avec une grande bienveillance et beaucoup de délicatesse qu'il nous a accueilli dans son service depuis plus d'un an. Nous avons bénéficié de son enseignement très clair et très précis, dispensé dans un climat de parfaite entente.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en nous confiant ce sujet, et en acceptant la présidence de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre profonde admiration et de notre respectueux attachement.

A NOS MAÎTRES ET JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MORNEX

Ils nous ont fait un grand honneur
en acceptant de nous juger.

Qu'ils soient assurés de notre grande
reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ B. SCHOTT

Nous avons été séduit, lors de
notre semestre passé dans son ser-
vice, par ses brillantes analyses, et
l'intérêt qu'il porte à toutes les disci-
plines intellectuelles.

Heureux de le compter parmi nos
juges, nous lui exprimons ici notre
respectueuse reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDÉ DANS CE TRAVAIL ;

EN PARTICULIER :

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAILLARD

Nous le remercions vivement pour son aide très précieuse alors qu'externe dans le service de M. le Professeur Vachon, il nous initiait à la Gastroentérologie, et lors de l'élaboration de ce travail il a su nous éclairer de ses conseils judicieux.

Nous l'assurons de notre fidèle attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEHMANN

Pour sa grande gentillesse et la facilité de son abord, toujours prêt à nous guider.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERTRAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DE MOURGUES
MONSIEUR LE DOCTEUR A. BROCHIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAGNIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECHAUME
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHOTT
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FROMENT
MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

A NOS CONFÉRENCIERS :

J. BARTHE ET A. FROMENT

A MESSIEURS LES DOCTEURS AUDE ET FITOUSSI

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier l'évolution du diabète des hémochromatoses soumises au traitement éliminateur de fer ; essentiellement saignée, et accessoirement desferrioxamine (D.F.).

Cette étude repose sur les observations rassemblées par M. le Professeur Vachon depuis dix années, et dont certaines furent très régulièrement traitées par des saignées répétées, auxquelles fut adjointe la Desferrioxamine à partir de 1962.

Tous les malades ne furent pas traités ou bien ne purent être soumis au traitement sidérodéplétif et constituent un groupe de référence permettant de juger l'efficacité de ce dernier.

En effet, si ce traitement améliore l'état général, fait disparaître la pigmentation cutanée, mais n'a qu'une action modeste sur les troubles endocriniens, comment peut-il améliorer le diabète ?

De très nombreux auteurs ont rapporté son influence possible sur les troubles de la glycorégulation, et l'étude comparée des observations de malades traités et non traités confirme cette action. Le recul du traitement est suffisant, jusqu'à 7 ans, et permet de suivre parallèlement l'évolution du taux de Fer sérique, du coefficient de saturation de la sidérophylle (C.S.), de la surcharge ferrique hépatique, avec celle du trouble glycorégulateur.

Parmi les malades traités longuement, le groupe des « Dépigmentés » (Fer sérique, C.S. redevenus normaux, et disparition de la surcharge ferrique hépatique) s'oppose à ceux dont la sidérémie reste élevée et la surcharge hépatique histologiquement visible.

Nous suivrons donc l'évolution du trouble glycorégulateur dans ces deux éventualités.

HISTORIQUE

Trousseau décrit en 1864, à l'Hôtel-Dieu de Paris, le premier cas d'hémochromatose.

En 1871, puis en 1882, Hanot et Chauffard publient des articles intitulés : « Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré ».

Pierre Marie, en 1895, emploie le terme de diabète bronzé.

Toutes les recherches ultérieures furent destinées à éclairer l'origine de l'accumulation pathologique du fer dans les tissus.

Exposé en quelques lignes, ou parfois passé sous silence dans les grands traités, son traitement fut profondément modifié depuis 1950.

Envisagé pour la première fois par Granick, le traitement de l'hémochromatose par les saignées répétées a été réalisé par Davis et Arrowsmith en 1952, à la suite des travaux de Finck, de Beyers et Gitlow, qui avaient constaté la remarquable tolérance des hémochromatoses aux saignées.

CARACTERES DU DIABETE DE L'HEMOCHROMATOSE NON TRAITE

A. — Fréquence

Les 44 observations d'hémochromatose primitive (statistiques personnelles Pr. Vachon), dont le diagnostic clinique et biologique a dans tous les cas été contrôlé histologiquement au moyen de ponctions-biopsies hépatiques, affirmant la cirrhose pigmentaire, comportent 50 % de troubles de la régulation glycémique :

— 16 diabètes, soit 36 % ;

— 6 états paradiabétiques aglycosuriques avec altération nette de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Pirard et Basténie (Rapport du Congrès de 1962) ont étudié :

— 56 cas d'hémochromatose primitive comportant :

— 34 diabètes, soit 66 % ;

dont 31 requérant l'insuline, 3 cas légers.

Darnis, en 1955, estime que dans un groupe de malades atteints d'hémochromatose idiopathique, la fréquence du diabète se situe entre 40 et 75 %.

Bastide dans sa thèse (Lyon), inspirée par M. Girard, portant sur 31 observations, note 38,7 % de diabètes vrais.

Sheldon estime cette fréquence à 78 %, Finck à 82 % et Harvier à 75 %.

Justin Besançon et coll. trouvent 32 diabètes sur 38 cas, et 2 états paradiabétiques.

Les publications portant sur le diabète des hémochromatoses comportent rarement plus de 50 observations. La rareté relative de cette affection explique que pour chaque série observée, le nombre des cas soit trop restreint pour permettre une étude statistique conduisant à des conclusions fermes. Il faut tenir peut-être compte dans les assez larges variations des pourcentages du recrutement des malades et en particulier du fait que certaines statistiques sont établies par des hépatologues et d'autres par des diabétologues.

B. — Caractères cliniques

Certains caractères particuliers lui furent attribués : Boulin estimait ce diabète grave, évolutif, acidocétosique, et fréquemment insulino-résistant, d'autres dont Azerad, lui contestent toute particularité.

Tous les auteurs sont d'accord cependant sur l'apparition tardive du diabète au cours de l'histoire naturelle de l'affection. Même dans les cas où le diabète constitue le phénomène d'appel, il est manifeste que l'affection jusqu'à méconnue, a évolué depuis plusieurs années.

Les 16 diabètes que nous avons rencontrés se présentent sous deux formes opposées par leur mode de début, leur évolution, et nous les avons classés sous deux rubriques :

Les grands diabètes volontiers acidosiques souvent à début brusque (10 cas) nécessitant toujours un traitement insulinique.

Les diabètes modérés ne nécessitant pas de traitement à l'insuline (6 cas).

Les états paradiabétiques sans glycosurie constituent un groupe également important par sa fréquence (7 cas).

I. — Les diabètes sévères

Environ les 2/3 des cas (10/16).

Ils ont permis la découverte de l'affection dans presque tous les cas, et restent toujours à l'avant-plan de la maladie.

Le mode de début est tout à fait caractéristique. Il s'agit chaque fois de l'installation brutale du syndrome clinique avec sa triade caractéristique (polydypsie, polyurie, et souvent à un moindre titre polyphagie) associée de façon constante à un amaigrissement important et rapide. Il convient d'insister sur la brutalité du mode de début, survenant « d'un jour à l'autre » chez un malade, le moment de l'apparition de la polydypsie étant indiqué de façon assez précise par tous les autres.

Dans deux cas seulement, installation progressive des signes en 2 mois environ. En milieu hospitalier, les doses moyennes d'insuline quotidienne, nécessaires à l'équilibration du diabète, ont varié entre 50 et 70 unités.

L'acétonurie fut découverte dans 3 cas.

L'évolution :

Elle est mortelle dans 4 cas :

En un an, pour un diabète acidotique ;

En moins de trois années, chez un sujet de 35 ans ayant refusé les saignées ;

En quatre mois, par coma hypoglycémique (glycémie à 0,40) associée à une défaillance cardiaque globale ;

Par coma hypoglycémique, également chez un autre malade dans un délai identique.

Un malade décéda d'une affection intercurrente: tumeur rectale.

Deux furent perdus de vue.

Les trois derniers ont été également traités et leurs observations résumées ici (obs. 4, 5, 6) attestent de l'amélioration du diabète par le traitement éliminateur de Fer. Il serait cependant trop schématique d'opposer évolution

traîtée et non traitée, car dans la plupart des cas, les malades non traités présentaient une contre-indication aux saignées.

Donc, forme sévère du diabète, souvent acidotique, instable comme en témoignent les accidents hypoglycémiques et d'autre part révélatrice d'une certaine forme d'insulinorésistance.

En effet, l'insulinorésistance latente ou relative fut démontrée par Darnaud. Il ne s'agit nullement d'une insulinorésistance, de *nature immunologique*, ni même d'une insulinorésistance patente, quand les besoins en insuline dépassent 100 Unités par exemple.

Cette insulinorésistance ne peut être décelée que par le test insuline-glucose d'Himsworth.

La dose d'insuline requise peut être modérée. Ainsi les besoins quotidiens d'insuline varient entre 50 et 70 unités chez nos malades, chiffres légèrement supérieurs aux chiffres statistiques déterminés pour le diabète pancréatique banal (40 unités en moyenne dans 1.128 cas selon Darnaud).

II. — Les diabètes modérés équilibrés sans insuline

Ils s'installent parfois de façon accidentelle après traitement corticoïde dans deux cas, ou bien après une injection de sérum antitétanique chez un autre.

Evolution : mortelle dans un seul cas, en un an la gravité de la cirrhose contre-indiquant les saignées (le traitement par deltacortisone révéla le diabète).

Deux autres malades sont soumis depuis peu au traitement déplétif et le diabète est bien équilibré par les sulfamides hypoglycémiants et le régime.

Les trois derniers font partie de cette étude (obs. 1, 2, 3).

A noter cependant qu'un malade (obs. 1) a reçu 20 unités d'insuline au début du traitement pendant 3 semaines.

III. — Les hyperglycémies sans glycosurie

Elles constituent un état prédiabétique caractérisé par un tracé franchement anormal, de la courbe d'hyperglycémie provoquée. Elle donne une flèche d'importance variable, souvent tardive, mais les caractères les plus constants en sont : son étalement avec lenteur au retour à la glycémie de base, l'augmentation de son étalement avec le temps.

Ainsi le diabète de l'hémochromatose ne se présente pas comme un simple diabète pancréatoprive, mais révèle un état complexe dont nous allons étudier la pathogénie.

En effet les deux formes cliniques que nous venons de rencontrer : diabète bénin et état paradiabétique d'une part, diabète sévère d'autre part, ne paraissent pas relever des mêmes mécanismes pathogéniques tant s'opposent leurs caractères cliniques et particulièrement leur évolution.

LES PRINCIPES DU TRAITEMENT

A. — Rappel physiopathologique de l'hémochromatose idiopathique

L'élévation de la sidérémie et le stockage tissulaire du fer sont sur le plan biologique et anatomique la traduction des perturbations du métabolisme du fer dans l'hémochromatose.

La sidérémie s'élève des chiffres moyens normaux de 130 à 140 μ g, chez l'homme et de 120 à 125 chez la femme, à 2 à 300.

Le coefficient de saturation de la sidérophylle atteint 75 à 100 % et la surcharge viscérale surtout étudiée dans le parenchyme hépatique grâce à la ponction biopsie apparaît sous la forme d'amas de sidérine intra et extracellulaire que colore le réactif de Perls.

Forme pathologique de l'accumulation du Fer, elle représente pour Granick une forme condensée de la ferritine avec diminution puis disparition du composant protéique aboutissant à la formation d'hydroxyde de Fer.

Cette sidérose est diffuse et, en dehors du foie, se retrouve dans la rate, le pancréas, les glandes endocrines, la peau et la muqueuse gastrique.

La sidérurie spontanée dans les hémochromatoses, étudiée par Schapira, Dreyfus et Schwartzmann, est variable et inconstamment augmentée : 40 % des malades atteints d'hémochromatose éliminent 1.200 gammas par jour, alors que 60 %, se comportant comme les témoins, n'excrètent que 5 à 800 gammas par jour.

Cette élimination spontanée reste donc minime, et à ce rythme, il faudrait 2 ans, pour rejeter un gramme de Fer de l'organisme. Le mécanisme physiopathologique de cette thésaurisation comporte beaucoup d'inconnues.

L'utilisation du Fer radioactif a permis de vérifier la théorie qui considère la maladie comme la conséquence de l'augmentation pathologique de l'absorption ferrique par la muqueuse duodénale.

Mais l'origine même de cette déviation métabolique dont les travaux de Debré, Lamy et Schapira ont montré la transmission génétique dans le cas des hémochromatoses idiopathiques, reste encore incertaine.

B. — Les traitements éliminateurs du fer

L'action thérapeutique essentielle porte en effet sur l'élimination du fer en excès.

Deux procédés peuvent être employés :

— l'un s'efforce d'éliminer le fer des réserves et agit directement sur le métal en excès ;

— l'autre vise à obliger l'organisme à puiser dans sa réserve martiale, pour reconstituer l'hémoglobine perdue au cours de saignées répétées.

La méthode des saignées répétées

Elle constitue le traitement de base des hémochromatoses idiopathiques et postule que les malades possèdent une capacité suffisante de synthétiser l'hémoglobine.

Finch et coll. ont calculé cette capacité et montré que la totalité ou la presque totalité du fer des réserves considérée comme un dépôt irréversible, pouvait être mobilisée pour faire face aux besoins de l'hématopoïèse.

Conduite du traitement :

Elle est assez variable selon les auteurs.

Davis et Arrowsmith, promoteurs de la méthode, proposent d'enlever d'abord 1 l de sang par jour, puis 500 ml 4 à 8 fois par mois; Myerson et Carroll, 1 l par semaine; Houston, 500 ml d'abord par semaine puis tous les 15 jours; Darnis, 700 ml tous les 10 jours; Conte, 500 ml tous les 5 jours.

M. Girard préconise le prélèvement de 250 à 300 ml répétés tous les 10 ou 15 jours.

Personnellement, nous avons pratiqué : une saignée de 400 ml tous les 10 jours, soustrayant ainsi, environ 15 l par an, soit 7,50 g de fer. La durée du traitement va de 1 à 6 ou 7 ans pour les plus anciens, le chiffre total soustrait va de 30 à 53 litres.

Surveillance, tolérance, accidents :

Tolérance habituellement bonne, avec contrôle mensuel du nombre des G.R., du taux de l'hémoglobine, et des protéines.

Chez tous nos malades, la numération globulaire, le taux de l'hémoglobine et la valeur globulaire sont restés normaux.

D'autre part, le taux de la protidémie totale est resté normal ou légèrement augmenté.

Aucun accident d'insuffisance cardiaque ne fut observé.

Les chélateurs

Ils possèdent une affinité particulière vis-à-vis des métaux et des alcalinoterreux, c'est-à-dire des ions $+ bi$ et trivalents. Ils captent ces derniers en formant un complexe stable, et au cours de cette captation un phénomène de cyclisation se produit, qui fait perdre à l'élément capté ses propriétés ioniques.

Ce complexe, non toxique, est dénué d'activité chimique ou métabolique et, soluble, s'élimine facilement par les urines. Une série de médicaments furent expérimentés dont nous verrons plus loin les résultats.

Seule fut utilisée, dans deux cas rapportés ici, la *Desferrioxamine B*, médication nouvelle, dont l'action est plus puissante et surtout plus sélective.

La Desferrioxamine est capable de capter le Fer de l'organisme et d'en provoquer l'élimination rénale sous forme de Ferrioxamine.

Elle peut fixer théoriquement, 8,5 % de son poids en Fer ferrique.

La D.F. base possède 3 groupements acide hydroxamique qui captent l'atome de Fer $+++$. C'est une base faible donnant des sels chlorhydrate et méthane-sulfonate, solubles dans l'eau.

Parmi tous les chélateurs, elle présente la constante de stabilité la plus faible à l'égard des autres métaux, ce qui justifie sa quasi spécificité pour le Fer ferrique et en thérapeutique l'absence de toute action secondaire, par exemple d'hypocalcémie.

Le mécanisme d'action in vivo est en partie connu :

Incapable de détacher la majorité du Fer circulant représenté par celui de l'hémoglobine trop solidement lié au noyau porphyrinique, la D.F. n'agit que sur la fraction de ce dernier représentée par la sidérophylline. Son action sur le Fer de stockage est plus importante. S'il est prouvé que la D.F. est capable de mobiliser le Fer des dépôts, puisque son injection provoque une augmentation du Fer sérique, il n'a pas été possible de préciser si ce Fer a été cédé par la ferritine ou l'hémosidérine ou par les deux.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI.

L'expérimentation a montré que la sidérurie la plus élevée est obtenue avec 1.500 mg de méthane sulfonate.

C'est la dose de 1 à 1,50 g qui a été adoptée pour le traitement étant donné le parallélisme entre l'importance de la sidérémie et la dose de médicaments, fait qui n'est cependant pas rigoureusement constant.

La sidérurie provoquée est brève. Elle revient à son point de départ le lendemain de l'injection, ce qui impose

une prescription quotidienne. L'élimination urinaire moyenne par 24 heures est de 10 à 20 mg.

Présenté en ampoules de 2 ml contenant 500 mg de méthane sulfonate de D.F. « B », le Desféral Ciba a été utilisé chez deux malades à la dose journalière de 1 g, en une injection intra-musculaire.

La durée du traitement est basée sur les résultats obtenus et peut être prolongée pendant plusieurs mois. Wohler l'a employé pendant plus d'un an sans inconvénients.

La tolérance est bonne. Un seul malade a présenté une intolérance locale, avec induration douloureuse, sans abcès.

Enfin, chez le sujet normal, la D.F. ne provoque pas d'augmentation de la sidérurie. Elle peut donc être utilisée pour le diagnostic de surcharge ferrique. L'épreuve sera considérée comme positive si le taux de la sidérurie est égal ou supérieur à 3 mg par 24 heures, après injection de 1.500 mg de D.F.

Equivalence des deux méthodes

L'élimination urinaire moyenne provoquée par la D.F. de l'ordre, nous l'avons vu, de 10 à 20 mg par 24 heures, représente un traitement utile, mais ce taux d'élimination n'est pas suffisamment élevé pour que soient abandonnées les saignées (3 à 4 g par an, pour la D.F., contre 7,50 g de Fer éliminé par les saignées). Il a donc paru logique d'associer les deux traitements et c'est un traitement mixte qui a été utilisé chez 3 malades rapportés.

Un argument vient d'être récemment apporté en sa faveur : l'effet sidérurique du chélateur, appréciable chez des malades n'ayant reçu aucun traitement déplétif antérieur, devient faible, inférieur à 6 mg par 24 heures, chez des malades soumis à des traitements prolongés par saignées et encore imparfaitement dépigmentés.

L'élimination du Fer en excès par soustraction sanguine constitue donc actuellement encore la méthode la plus classique du traitement du diabète bronzé. L'admi-

nistration du chélateur par voie parentérale se heurte de plus à une difficulté particulière d'ordre pratique : en effet chez le diabétique grave, traité par l'Insuline, il est difficile de faire accepter une deuxième injection quotidienne pendant une assez longue durée.

C. — Le traitement visant à réduire l'apport alimentaire et l'absorption intestinale du fer

Il est le complément du traitement éliminateur de Fer. Il s'agit :

- des régimes ferriprives
- et des médications destinées à freiner l'absorption intestinale.

Les régimes ferriprives :

Ils sont de réalisation difficile chez le diabétique et le catalogue des aliments défendus risque de compromettre l'équilibre nutritionnel du malade. Toutefois la suppression du vin dont la teneur en Fer est de 5 à 10 mg par litre doit être imposée.

Les médications destinées à freiner l'absorption intestinale :

Elles trouvent leur justification théorique dans le fait que le Fer apporté par les aliments est fixé dans le tube digestif. Il peut donc être utile de prescrire avant chaque repas la prise de Phosphate de Chaux ou de Phytine qui forme dans l'intestin un Phytate de Fer insoluble. L'hydroxyde d'alumine en élevant le pH du contenu duodénal maintient le fer alimentaire sous sa forme ferrique plus difficilement absorbable que la forme ferreuse.

Mais c'est surtout l'action de la D.F. qui mérite d'être retenue. Il a été démontré (Keller et Wohler) que ce

médicament administré par voie orale est capable de fixer le Fer dans l'intestin et d'empêcher l'élévation de la sidémie provoquée par l'ingestion de Fer.

Par son action intestinale, la D.F. s'opposera donc directement à la reconstitution de la surcharge sidérosique après traitement éliminateur, fait qui n'est pas encore exactement vérifié.

La Desferrioxamine orale possède d'ailleurs semble-t-il une action sidérurique discrète mais non négligeable, actuellement à l'étude.

LES RESULTATS DU TRAITEMENT

A. — Résultats déjà publiés : sur le diabète

La majorité des auteurs qui ont rapporté leur expérience du traitement de l'hémochromatose par l'élimination du Fer, qu'il s'agisse de saignées, ou de chélateurs, ont mentionné leur influence possible sur les perturbations de la glycorégulation.

1. — Avec les saignées

Après soustraction sanguine, de nombreux auteurs ont signalé des améliorations de la tolérance glucidique surtout objectivées par la diminution progressive de la quantité d'Insuline nécessaire pour équilibrer le diabète.

Myerson et Carroll ont pu ramener ainsi de 95 à 55, Kleckner et Baggenstoss de 70 à 40, Crosby de 55 à 20 unités, la dose d'insuline journalière.

Darniss mentionne également des résultats favorables dans 4 cas de diabète, et la normalisation d'une courbe d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique chez un 5^e malade.

Sur 3 observations rapportées par Livio Bussi et Guido Caprio, 2 sont particulièrement démonstratives : chez un malade, après saignées de 28 litres, 80 unités suffisent pour équilibrer un diabète qui nécessitait 145 unités avant le traitement ; chez un 2^e, après 24 litres, 40 unités suffisent au lieu de 30, et chez un 3^e, après 16 litres, 40 au lieu de 110.

Conte et coll., après soustraction de 5 litres seulement, peuvent réduire la dose d'Insuline chez un malade de 85 I.O. et 125 I.P.Z., à 90 I.O. et 60 I.P.Z.

Mirouze, sur 14 diabètes, d'hémochromatose, constatent les résultats suivants :

amélioration nette : 10 cas (dose d'Insuline réduite de 180 à 30 - de 200 à 40 - de 300 à 12 - dans 3 cas) ;

— *pas d'effet* : 3 cas.

Dans une enquête générale récente, portant sur 76 cas d'hémochromatose, Tutin note 20 cas d'amélioration d'un diabète alors que 8 fois les saignées ne sont suivies d'aucune modification.

Plusieurs cas concernant cette éventualité sont signalés par Christiensen, Darnis, et par Tutin. Encore convient-il de remarquer que dans le cas de Darnis, le diabète s'avéra régressif.

Une observation récente, de Mirouze, concerne un diabète apparu au cours de saignées, mais chez un sujet qui avait reçu un traitement cortisonique.

2. — Avec les traitements chélateurs

a) LES CHÉLATEURS NON SÉLECTIFS.

Le B.A.L. n'est plus employé actuellement dans le traitement de l'hémochromatose, mais Cachera, Darnis et Roge avaient observé une amélioration des troubles de la glyco-régulation dans deux cas.

Avec les chélateurs non sélectifs, tels le sel Calcodisodique de l'Acide Ethylène Diamino Tétra-Acétique (*E.D.T.A.*), Langeron et coll. avaient signalé l'amélioration d'un diabète après 12 perfusions de ce médicament permettant de ramener les doses d'Insuline de 125 à 65 unités par jour.

L'E.D.T.A. a été employé également pour tenter de corriger l'insulinorésistance de diabètes particulièrement graves. Uhry a pu de cette façon obtenir une normalisation de la glycémie mais l'amélioration n'a été que transitoire. De tels résultats favorables demeurent isolés. L'action de ces chélateurs sur le diabète semble négligeable.

b) LA D.F.

Selon Wohler, quelques jours après le début du traitement par D.F., les besoins en Insuline diminuent.

Semblables constatations ont été rapportées par Tripod.

Darnaud et coll., chez un malade présentant avant le traitement un diabète insulino-résistant malgré 100 unités d'Insuline, peuvent obtenir un bon équilibre glycémique avec 50 unités peu de temps après le début du traitement par D.F.

B. — Les malades personnels

Les 44 observations d'hémochromatose primitive comportent 16 diabètes, soit 38 %.

Furent traités, parmi les diabètes :

8 malades, donc la moitié ;

les 8 autres malades :

ont été vus avant le début du traitement par saignées :

1 cas,

ont été perdus de vue ou ont refusé ce traitement :

3 cas,

ou bien ont présenté une contre-indication au traitement par saignées : 4 cas.

L'évolution comparée entre malades traités et non traités est difficile. Cependant chez 2 diabétiques sévères non soumis au traitement sidéro-déplétif, il n'a pas été observé de régression du diabète, mais au contraire une lente aggravation nécessitant des ajustements fréquents de la dose d'insuline quotidienne. L'un mourut 18 mois plus tard, d'un coma hypoglycémique ; le second après un an (syndrome hémorragique).

Les 8 malades traités furent soumis essentiellement aux soustractions sanguines auxquelles fut adjointe pour 3 d'entre eux, la D.F. et l'on a pu faire les constatations suivantes :

Sur le diabète

3 malades ont vu disparaître un diabète modéré auquel a fait place un état paradiabétique aglycosurique.

Ces trois cas peuvent être comparés : diabète modéré, efficacité du traitement par saignées répétées qui après 25 litres (obs. 3), 32 litres (obs. 1), 53 litres (obs. 2) permettent d'obtenir la normalisation de la sidérémie et du C.S. de saturation de la sidérophylle et la disparition de la surcharge hépatique en hémossidérine.

Dans ces trois cas, la glycosurie a disparu, le traitement à l'insuline nécessaire au début chez l'un d'eux (obs. 1) a pu être abandonné, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est demeurée de type paradiabétique. Ce résultat se maintient depuis 4 ans chez ces trois malades.

Un quatrième malade également dépigmenté a pu réduire la dose d'insuline de 180 à 80 unités.

Les trois derniers ne sont pas dépigmentés : 2 présentent un diabète sévère, le troisième un état paradiabétique sans glycosurie.

Pour deux d'entre eux, malgré le Fer sérique resté élevé, le diabète a été favorablement influencé (réduction de la dose d'insuline de 160 à 25, et de 35 à 20).

Une courbe d'H.G.P. chez un troisième sujet est partiellement réduite après soustraction de 30 litres de sang.

Sur les autres éléments du syndrome clinique

L'amélioration de l'E.G., la diminution de l'asthénie et l'augmentation du poids sont habituelles. La mélanodermie a disparu chez tous les malades de façon très évidente et souvent rapidement.

Le syndrome génital est amélioré de manière moins évidente et plus difficilement appréciable en raison de l'injection simultanée de testostérone. Warthin et Pettersson notent la régression d'une gynecomastie et de l'impuissance chez un malade.

L'appétit sexuel reparaît chez les malades de Myerson et Carroll.

Cependant, sur 12 hémochromatoses traitées, Darnis ne note aucune amélioration dans 10 cas.

Chez deux malades personnels, il a été constaté une augmentation de la pilosité faciale.

Sur l'évolution de l'état du foie

Celle-ci est marquée chez tous les malades par la disparition rapide des hépatalgies, mais les modifications du volume du foie sont plus inconstantes.

Nous relevons cependant que le taux de prothrombine s'est élevé progressivement de 66 à 90 % chez le malade qui a eu les soustractions sanguines les plus prolongées (53 litres en 7 ans), de 73 à 105 % chez un autre malade (31 litres en 3 ans) et de 87 à 100 % chez un troisième (23 litres en 2 ans).

— Parallèlement, *l'évolution sur les lésions hépatiques et sur le taux de la sidérémie*, est intéressante à étudier.

LES LÉSIONS HÉPATIQUES :

Dont l'évolution est suivie par ponctions biopsies répétées au cours du traitement ; malgré les difficultés d'appréciation, tenant à l'exiguïté du fragment prélevé, et surtout à la possibilité d'une répartition inégale de la sidérose, on peut retenir comme significative la régression de la surcharge ferrique qui avait été notée par plusieurs auteurs.

Dans tous les cas la sclérose hépatique ne subit aucune modification.

Dans les sept observations étudiées ici, la surcharge pigmentaire a disparu chez 3 malades après saignées de 31, 53 et 26 litres (obs. 1, 2, 3).

Dans un cas, après soustraction de 30 litres en 2 ans et 150 g de D.F., la surcharge hépatique a régressé, seulement, la réaction de Perls est négative (obs. 4).

En effet, la disparition de l'hémosidérine mise en évidence par coloration de Perls, ne signifie d'ailleurs pas que le taux du Fer stocké dans le foie soit devenu normal mais permet d'affirmer son importante diminution.

Les trois derniers malades n'ont pas présenté de régression de la surcharge ferrique hépatique après soustraction de 27 litres et 180 g de D.F. pour le premier, 22 litres pour la seconde, et 32 litres plus 135 g de D.F. pour la troisième (obs. 5, 6, 7).

EVOLUTION DE LA SIDÉRÉMIE :

Les variations de la sidérémie et de la saturation de la sidérophylle ont été suivies régulièrement au cours du traitement.

L'abaissement du fer sérique ne se produit qu'après des soustractions prolongées.

Après 3 litres, un malade de Conte conserve une hyper-sidérémie inchangée, et il en est de même chez tous les malades dont les saignées n'ont pas dépassé 20 litres.

Le taux de Fer sérique est toujours dans ce cas resté supérieur à 250 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et le coefficient de saturation au-dessus de 75 % pendant toute la première période du traitement. On ne peut donc compter sur une variation significative de la sidérémie.

C'est le plus souvent lorsque les prélèvements de sang atteignent ou dépassent 25 à 30 litres, que se produisent progressivement ou brutalement la diminution de la sidérémie et l'abaissement du coefficient de saturation de la sidérophylle. Dans plusieurs cas, l'effet recherché est même dépassé et le taux du fer sérique s'abaisse très au-dessous de la normale.

Ainsi :

Observation 1 :

Fer sérique ..	260 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. avant tt	86 %
» ..	90 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	après 31 l	24 %

Observation 2 :

Fer sérique ..	260 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. avant tt	85 %
» ..	60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (53 l)	

Observation 3 :

Fer sérique ..	220 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S.	80 %
» ..	100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (26 l)	31 %

Observation 4 :

Fer sérique ..	295 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S.	86 %
» ..	100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (30 l + D.F. 150 g).	26 %

Les résultats aussi favorables sont loin d'être constants :

Observation 5 :

Fer sérique ..	217 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S.	48 %
» ..	220 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (27 l + D.F. 180 g).	76 %

Observation 6 :

Fer sérique ..	205 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S.	74 %
» ..	180 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (22 l)	62 %

Observation 7 :

Fer sérique ..	275 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. avant tt	93 %
» ..	145 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	C.S. (32 l + D.F. 135 g).	54 %

Le parallélisme entre l'évolution de la surcharge hépatique et la sidérémie est donc très réel dans notre groupe d'observations : trois cas entièrement favorables où le retour à un chiffre normal ou même abaissé de la sidérémie et du coefficient de saturation de la sidérophylle s'est accompagné d'une disparition de la surcharge pigmentaire hépatique.

Un seul cas est caractérisé par des taux normaux du Fer sérique et du coefficient de saturation alors que la surcharge hépatique n'a pas disparu complètement, la réaction de Perls étant négative cependant.

Les trois derniers malades restent « pigmentés » avec des tests biologiques et histologiques inchangés malgré le traitement.

Si dans le plus grand nombre de cas, il est logique d'espérer après des soustractions sanguines suffisantes et répétées longuement, l'abaissement du taux du Fer sérique et parallèlement, la régression au moins partielle de la surcharge pigmentaire des tissus, il faut cependant envisager les limites du traitement sidérodéplétif.

En effet, l'élimination du Fer que permettent les saignées, ou même le traitement mixte avec la D.F., reste parfois insuffisante et certaines surcharges demeurent au-dessus des possibilités de cette thérapeutique.

La rétrocession de l'imprégnation sidérosique, si elle constitue un élément favorable, ne doit pas faire oublier le caractère irréversible des lésions associées dont témoigne la persistance de la sclérose hépatique.

L'évolution secondaire comporte beaucoup d'inconnues et fait craindre la recharge martiale progressive, aussi est-il difficile de parler de guérison.

OBSERVATIONS

Nous résumons ici les observations classées en 2 groupes :

Premier groupe

Retour à la normale de la sidérémie et disparition de la sidérose hépatique par le traitement. Diabète modéré ou d'importance moyenne (4 cas).

OBSERVATION 1

M. Ga..., 38 ans. 68,800 kg à l'entrée.

Cirrhose pigmentaire avec diabète.

Traitement par saignées pendant 3 ans, de 1959 à 1962 : soustraction sanguine : 31 litres, pas de traitement chélateur.

Ce diabète fut découvert trois semaines après l'entrée, glycémie 1,80, glycosurie 77 g/24 heures.

L'hémochromatose est typique, signée par la ponction-biopsie et l'hypersidérémie (260 μ g/100 ml, C.S. 86 %).

Le diabète est équilibré avec 15 unités d'insuline retard et un régime restrictif en hydrates de carbone (250 grammes par 24 heures).

La glycosurie est alors réduite à 17,5 grammes par 24 heures. 2 mois après la découverte de la glycosurie, est pratiquée une première saignée. Après 5 mois de traitement, soustraction de 6 litres de sang, l'amélioration du diabète permet de supprimer l'insuline remplacée par un sulfamide hypoglycémiant. Il n'y a pas de glycosurie. Après soustraction de 10 litres, arrêt du glucidorol. La courbe d'hyperglycémie provoquée est la suivante :

0,98 - 1,70 - 1,78 - 0,96 - 0,92.

Après 25 litres :

0,87 - 1,02 - 1,28 - 1,37 - 0,65.

Après 31 litres :

1,00 - 1,76 - 1,64 - 1,12 - 0,86.

Il est intéressant de noter parallèlement la disparition de la surcharge ferrique hépatique la normalisation du fer sérique, et du coefficient de saturation : 90 gammas et C.S. 24 %.

OBSERVATION 2

M. Sal..., 43 ans.

Hémochromatose typique qui, après traitement corticoïde court (3 semaines), voit apparaître une glycosurie et une staphylococcie cutanée.

Traitement par saignées pendant 4 ans, de 1959 à 1963 : soustraction sanguine : 53 litres.

La courbe d'hyperglycémie provoquée est la suivante à l'entrée :

1,03 - 1,63 - 2,55 - 2,18 - 1,31.

Le traitement corticoïde a été, bien entendu, aussitôt interrompu ; le malade est soumis à un régime de réduction hydrocarbonée, et reçoit 2 comprimés de sulfamides hypoglycémiants par jour.

Des saignées sont commencées en 1959.

Après soustraction de 53 litres : le foie a diminué de volume, le fer sérique est abaissé à 60 μ g/100 ml, et la ponction-biopsie a montré la disparition de la surcharge.

Les perturbations du métabolisme hydrocarboné ont régressé, alors que le régime est large et que les sulfamides hypoglycémiants sont interrompus depuis plus d'un an.

Hyperglycémie provoquée :

0,90 - 1,75 - 1,60 - 0,80.

OBSERVATION 3

M. Dum..., 52 ans. 70 kg.

Hémochromatose avec diabète traitée de 1960 à 1962, par saignées totalisant 26 litres. Pas de Desferrioxamine.

Découverte de la glycosurie au cours d'un examen systématique en 1958.

En novembre 1959, le fer sérique est à 380 $\mu\text{g/l}$, le foie est modérément hypertrophié. il n'y a pas de note endocrinienne.

La glycosurie est à 11 g/24 heures et la courbe d'hyperglycémie provoquée : 0,99 - 2,13 - 2,76 - 2,21 - 1,54.

La ponction-biopsie hépatique affirme la cirrhose pigmentaire, la réaction de Perls très intensément positive.

Fer sérique : 220 gammas.

Coefficient de saturation : 75.

En 4 mois de traitement, le poids est stable, l'hépatomégalie a disparu, les soustractions sanguines atteignent 4,500 l (12 saignées de 350 cc), la sidérémie reste élevée 200 gammas et C.S. 80.

Le diabète est bien équilibré par les sulfamides hypoglycémisants et le régime, la glycosurie est pratiquement nulle.

La courbe d'hyperglycémie provoquée : 1,22 - 2,74 - 3,13 - 2,70 - 2,40, reste très perturbée.

Après 7 litres, nette diminution du volume du foie, absence de glycosurie, glycémie à 1,14.

Après 8,500 litres, discrète reprise de poids : 71 kg, encore beaucoup plus nette (78 kg) après soustraction de 22 litres. La courbe d'hyperglycémie provoquée : 1,13 - 1,63 - 1,88 - 1,20 - 0,92, s'est améliorée, ainsi que la sidérémie 100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ et le C.S. 31 %.

Après 26 litres, la glycosurie est toujours nulle. La courbe d'hyperglycémie provoquée : 1,46 - 1,78 - 2,21 - 1,72 - 0,99.

La ponction-biopsie révèle un foie d'aspect normal avec de très légères traces de pigment.

Après 28 litres, glycémie à 1,25.

Après 32 litres, la courbe d'hyperglycémie : 1,20 - 1,86 - 2,40 - 1,42 - 1,06.

Fer sérique 145 gammas, C.S. 45 %.

OBSERVATION 4

M. Abr..., 43 ans. Poids 68 kg.

Hémochromatose avec diabète. Saignées : 30 litres. Desferrioxamine : 150 grammes.

C'est l'apparition d'un diabète qui a fait découvrir chez cet homme l'hémochromatose.

Depuis 6 mois, ce diabète était traité par 3 comprimés de Glucidoral quotidien à l'exclusion de tout régime.

Peu à peu vont apparaître ou s'accroître une polydypsie

et une polyurie importante, un amaigrissement de près de 10 kg, des paresthésies et des crampes des mollets.

A ce diabète évolutif s'associe une hépatomégalie et une pigmentation cutanée brunâtre. La glycémie est 2,65 g %. La glycosurie 170 g/24 heures.

Fer sérique 295 µg/100 ml. Coefficient de saturation 86 %.

Prothrombine abaissée à 62 %.

Dix jours après l'entrée, ce diabète est stabilisé, par le régime et 65 unités d'I.P.Z. quotidiennes.

La glycosurie est à 65 grammes par litre. Il n'y a pas d'acétonurie.

Un mois plus tard, on note une prise de poids importante : 73 kg pour 68 à l'entrée, mais la glycosurie est à 103 grammes par 24 heures et la glycémie à 1,72, ce qui nécessite l'ajustement du traitement à 75 unités d'I.P.Z.

La prothrombine s'est élevée (70 %) et la ponction-biopsie hépatique affirme la cirrhose pigmentaire.

Le traitement par saignées est alors entrepris, et après 6 soustractions de 400 ml, on a pu baisser la dose d'insuline de 70 à 40 unités par jour. La glycosurie a disparu.

Deux mois plus tard, les doses d'insuline purent être réduites d'abord à 35 puis 27 unités quotidiennes.

Après 19 saignées, on associa la Desferrioxamine. D'abord à la dose de 800 mg/semaine, puis 6 ampoules de Desferrioxamine par semaine (soit 3 grammes).

Un an plus tard, après soustraction de 12,400 l, et administration de 60 grammes de Desferrioxamine, l'insuline est réduite à 25 unités d'I.P.Z. avec un régime plus ou moins bien suivi.

Parallèlement, réduction de la pigmentation cutanée et du volume du foie.

Mais la sidérémie reste élevée, 295 µg/100 ml, et le C.S. 88 %.

Après 20 litres, équilibration avec 15 à 20 unités d'insuline par jour. Il n'y a pas de glycosurie, le foie est impalpable, le traitement consiste en une saignée de 400 ml tous les 10 jours et une injection tous les 2 jours de 2 ampoules de Desferrioxamine (1 gramme).

Fer sérique : 200 µg/100 ml. Coefficient de saturation : 67.

La ponction-biopsie ne montre qu'une discrète pigmentation, la réaction de Perls est négative.

Fer sérique : 100 et C.S. : 26 %, après 28,800 litres.

Pour équilibrer le diabète, 15 unités d'insuline ordinaire quotidiennes suffisent.

Le traitement est arrêté (les saignées), il est prescrit 3 capsules de Desféral par jour.

Après 6 mois d'arrêt du traitement, la sidérémie remonte à 240 $\mu\text{g/l}$, C.S. 65 %, justifiant une reprise des saignées au rythme d'une par mois de 600 ml.

Le diabète est toujours parfaitement équilibré avec les mêmes doses d'insuline, et après des soustractions sanguines de 30 litres et 150 grammes de Desferrioxamine, la sidérémie est à 90 $\mu\text{g/l}$ et le C.S. 34 %.

Deuxième groupe

Pas de régression de la surcharge ferrique hépatique.
Persistance de l'hypersidérémie (3 cas).

OBSERVATION 5

M. Val..., 29 ans.

Hémochromatose chez un alcoolique.

Traitement par saignées interrompu et irrégulier (en 1961).

Apparition du diabète en 1962.

Reprise du traitement par saignées : soustraction de 27 litres (de 1962 à 1964) et Desferrioxamine (180 grammes).

Hémochromatose décelée en 1957 ; à ce moment, pas de glucosurie, mais courbe d'hyperglycémie provoquée de type paradiabétique : 1,15 - 1,74 - 2,44 - 1,07 - 1,15.

Un traitement par saignées est entrepris en 1961, mais abandonné en raison de l'indocilité du malade.

En mai 1962, il présente un diabète dont le début clinique remonte à 3 semaines, avec début brusque, polydypsie, polyurie de 2 à 3 litres, polyphagie discrète, grande asthénie, amaigrissement de 12 kg en 1 mois, glycémie : 3 grammes %, glycosurie : 230 grammes par 24 heures.

L'insuline, à la dose de 160 unités, réduit la glycémie à 2,31 % et la glycosurie à 16 grammes par 24 heures.

Parallèlement, les saignées sont régulièrement reprises au rythme de 400 ml tous les 10 jours, et associées à des injections de Desferrioxamine qui totalisent 180 grammes.

Après saignées de 27 litres, l'insuline a pu être diminuée de 160 à 90, puis à 40 unités par jour, enfin à 25 unités par jour.

Glycémie : 1,44. Glycosurie : 0.

OBSERVATION 6

Mme Mor..., 46 ans.

Son diabète a fait découvrir l'hémochromatose.

A l'arrivée, avant traitement, glycémie : 2,40, glycosurie : 100 g/24 heures.

Diabète d'apparition brutale, se compliquant en un mois d'un prurit vulvaire, on note des traces d'acétone dans les urines.

Le traitement : 35 unités d'insuline et tous les 10 jours saignées de 400 ml ; accessoirement, et de façon intermittente, séries de Desferrioxamine injectable (1 g/les 2 jours), 2 séries d'un g, soit 30 g au total.

Le fer sérique reste élevé à 200 gammas et le C.S. à 88 %.

Légère amélioration après soustraction de 22 litres de sang en 20 mois (de 1962 à 1964). Glycémie 1,78, Glycosurie 20 g/24 heures avec 25 unités d'insuline au lieu de 35.

OBSERVATION 7

M. Per..., 32 ans.

Etat paradiabétique, chez un malade porteur d'une hémochromatose typique.

Traitement : saignées de 400 ml (total 32 litres) et Desferrioxamine 135 g.

Hyperglycémie provoquée avant traitement : 0,95 - 1,52 - 2,18 - 1,35 - 0,98.

Après traitement de 24 mois : 0,92 - 1,80 - 1,58 - 0,80 - 0,67.

Dans tous les cas, le résultat n'est que partiel. Le plus souvent, il est favorable mais non constant avec la dépigmentation.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Bases pathogéniques

La pathogénie du diabète de l'hémochromatose est complexe, et peut faire intervenir plusieurs facteurs.

A côté de l'atteinte du pancréas par les lésions de sidérosclérose, ont été invoqués des facteurs : endocriniens, hépatiques et tissulaires.

I. — L'altération du pancréas

Elle est constante au cours de l'hémochromatose, au moins lorsque le diabète apparaît ; elle est représentée essentiellement par les lésions de sclérose pancréatique et la sidérose qui l'accompagne.

LES DONNÉES HISTOLOGIQUES.

Elles mettent en évidence la surcharge ferrique et une sclérose d'importance et d'évolution variables intra et extra-lobulaire.

L'aspect des îlots de Langerhans est variable. Ils sont raréfiés, petits, comme étouffés par la sclérose, parfois à peine visibles au sein d'un tissu fibreux dense. Dans l'ensemble, l'aspect est voisin de ce que l'on observe dans le diabète sucré banal. La sidérosclérose est beaucoup plus mutilante pour les îlots de Langerhans que la sclérose banale des pancréatites chroniques (pour Darnaud et coll.).

Pour Guillon, le nombre, le volume et l'aspect des îlots varie d'un cas à l'autre, d'une région à l'autre dans un même pancréas.

LE RÔLE DE LA SURCHARGE EN FER.

Il mérite cependant d'être discuté car beaucoup d'inconnues subsistent.

Est-elle responsable de l'atteinte anatomique et fonctionnelle du pancréas ?

D'après J. GUILLON dont nous citons de larges extraits, les dépôts ferriques du pancréas, ont pu être très bien mis en évidence de façon constante dans l'hémochromatose idiopathique. Ils apparaissent sous la forme de fines granulations, parfois d'amas plus volumineux surtout nombreux dans le tissu conjonctivo-fibreux, mais on voit aussi du pigment dans les cellules des acinis et souvent mais non toujours, dans les îlots de Langerhans..

Il est donc logique de penser que cette sidérose est le fait initial responsable des lésions pancréatiques moins en raison de son éventuelle action cytotoxique que par la sclérose qu'elle provoque. Il n'existe aucune preuve formelle d'un tel processus. Les études expérimentales sont décevantes. Faute de pouvoir disposer du témoignage irréfutable qu'apporteraient les prélèvements pancréatiques répétés, montrant la succession des phénomènes anatomiques, on ne peut retenir que des arguments indirects :

I. — *Le rôle initial de la sidérose* cadre fort bien avec la chronologie des lésions hépatiques suivies par ponctions biopsies, qui ont toujours montré que la sidérose précède la sclérose, et semble bien en être la cause.

II. — *Les études histologiques* du pancréas ne montrent jamais de sclérose isolée, sans surcharge ferrique, alors que l'inverse n'est pas exceptionnel.

La succession des phénomènes (sidérose, sclérose, diabète) paraît donc vraisemblable, et s'accorde tout à fait avec

III. — *Les résultats obtenus par les saignées répétées* pendant un temps suffisant. Il n'a jamais été signalé de régression complète d'un diabète franc, mais seulement chez certains malades, une réduction plus ou moins importante des besoins d'insuline.

Cette thérapeutique est susceptible d'autre part de stabiliser ou d'améliorer le trouble glycorégulateur.

L'élimination de la surcharge ferrique peut donc éviter l'apparition de lésions pancréatiques irréversibles, mais une récupération fonctionnelle est plus aléatoire lorsque les lésions sont intenses et anciennes.

II. — Les facteurs extrapancréatiques

I. — LE RÔLE DU FOIE.

L'atteinte hépatique constitue un de ces facteurs et l'on a pu invoquer une insuffisance de la fonction glycogénique comme facteur majorateur de l'hyperglycémie.

Un argument peut être tiré de la notion de diabète des hépatopathies en dehors de l'hémochromatose.

Pour Vachon et Aimard, étudiant le diabète et paradiabète au cours de 86 cirrhoses non pigmentaires et hépatites chroniques alcooliques, le diabète des cirrhotiques est généralement bénin sans acidose, et se limite parfois à un état paradiabétique aglycosurique et le régime associé aux hypoglycémifiants oraux suffisent dans la plupart des cas, pour en obtenir la régression.

Il s'agit souvent d'alcooliques, gros mangeurs, obèses, présentant une hypertrophie hépatique et de grosses parotides.

La fréquence relative des diabètes et paradiabètes est la suivante :

Diabète, 16 cas sur 86 ; paradiabète, 40 cas sur 86.

La fréquence comparée des diabètes et paradiabètes au cours des cirrhoses pigmentaires et des cirrhoses non pigmentaires révèle 62,5 % pour les premiers contre 77 % pour les deuxièmes (Vachon et Aimard, 1959).

Le diabète de l'hémochromatose s'oppose donc par ses caractères cliniques et sa sévérité fréquente aux troubles de la glycorégulation des hépatites chroniques hypertrophiques non pigmentaires. Mais peut-on admettre que les petits diabètes, et les états paradiabétiques isolés au chapitre clinique puissent relever essentiellement de ce facteur hépatique ?

Il ne s'agit là que d'une hypothèse. En effet, les explorations fonctionnelles concordent pour démontrer que la déficience hépatocellulaire est très discrète au cours de l'hémochromatose primitive.

Darnaud et coll. admettent qu'une éventuelle défaillance de la fonction glycogénique puisse aider, mais modérément, à l'hyperglycémie.

Traissac et coll. sont encore plus réservés et estiment que la cirrhose ne peut être responsable des particularités du diabète bronzé.

II. — LE RÔLE DES GLANDES ENDOCRINES.

Il a été incriminé lui aussi.

L'insuffisance testiculaire est certaine, antéhypophysaire fréquente, corticosurrénalienne discutée.

Les troubles endocriniens furent autrefois rendus responsables du diabète, mais les diabètes dits endocriniens ne s'observent qu'au cours d'affections comportant une surproduction hormonale, hypophysaire ou surrénale.

Or les manifestations endocriniennes de l'hémochromatose s'inscrivent pratiquement toujours dans le sens déficitaire et on conçoit mal qu'elles puissent être diabéto-gènes. Cette polyendocrinose devrait atténuer le diabète et non le créer comme le soulignèrent récemment Traissac à Bordeaux et Darnaud à Toulouse.

Deux faits de connaissance récente révèlent peut-être un troisième facteur hyperglycémiant.

III. — Facteurs tissulaires

L'altération des combustions tissulaires du Glucose liées au défaut de conversion d'une partie du Glucose en Glucose 6 Phosphate.

a) Les recherches de Witzleben et Chaffey ont montré que la Glucose 6 Phosphatase des microsomes et des mitochondries était inhibée par la présence en excès de Fer dans les tissus. L'accumulation du Fer exercerait ses effets en réduisant le nombre des groupes Sulfhydrile des protides, perturbant le métabolisme intracellulaire.

b) Darnaud, au moyen de ponction biopsie gastrique, qui montre la présence de dépôts ferriques dans la muqueuse, parvint à l'aide de l'Ultramicroscope à localiser ces dépôts, toujours plus discrets et moins disséminés que dans la cellule hépatique. Tout le Fer est accumulé dans les mitochondries avec, précise l'auteur, une électivité vraiment saisissante.

Ces travaux ont conduit Darnaud à susciter une autre hypothèse : Possibilité d'un quatrième facteur hyperglycémiant ; s'il était démontré en effet que des altérations du groupe S.H. puissent se produire à l'intérieur même de la molécule d'insuline, le pouvoir hypoglycémiant de l'hormone pourrait s'en trouver diminué, voire amoindri.

Ceci rendrait compte, joint à l'action inhibitrice du Fer sur les enzymes des microsomes, de la relative résistance à l'insuline que nous avons rencontrée en clinique.

Interprétation des résultats

Si l'amélioration des troubles de la glycorégulation chez des hémochromatosiques traités paraît fréquente, l'interprétation en reste hypothétique comme l'est d'ailleurs le déterminisme de ces troubles et la plupart des auteurs se bornent à constater le fait sans chercher à l'expliquer.

On sait que les lésions pancréatiques et la sidérosclérose jouent un rôle important mais non unique. Elles ne sont

pas toujours proportionnelles à l'intensité du diabète et l'on s'explique mal par la seule atteinte du pancréas certains caractères particuliers du diabète des hémochromatoses qui l'opposent à celui que l'on observe dans les lésions pancréatiques diabétogènes ou après pancréatectomie.

D'autres facteurs hyperglycémisants semblent intervenir : nous avons vu le rôle du foie, invoqué surtout, pour notre part, dans la genèse des états prédiabétiques et des petits diabètes et aussi ce facteur tissulaire que l'élimination du Fer tissulaire devrait permettre de modifier.

La relation entre le traitement éliminateur de Fer et la régression de l'hyperglycémie peut en effet être discutée.

Il n'est pas exclu que l'amélioration de la tolérance glucidique soit en partie le fait du traitement correct du diabète par le régime et l'insuline, en milieu hospitalier, et il n'est pas exceptionnel d'observer en dehors de l'hémochromatose la régression partielle des diabètes sévères récents précocement et activement traités.

Pour Tchobrovsky, Tutin, et Rathery, c'est l'amélioration de l'état nutritionnel de ces malades qui serait responsable de la diminution des besoins en insuline.

Tous les diabétologues ont cependant souligné l'habituelle gravité et les difficultés du traitement du diabète de l'hémochromatose.

Avant les traitements éliminateurs du Fer, aucune tendance régressive n'a été signalée et Boulin a même insisté sur sa tendance à l'aggravation.

Les saignées répétées semblent donc au moins partiellement responsables des améliorations de la tolérance hydrocarbonée. La diminution de la surcharge ferrique pancréatique est possible de même que peut intervenir l'élimination du Fer tissulaire dont Witzleben et Chaffey ont montré qu'il représentait un facteur possible d'hyperglycémie en diminuant l'utilisation du glucose.

La régression du diabète a été obtenue chez 3 malades dont la pigmentation hépatique et l'hypersidérémie

avaient disparu après les saignées. Il convient de remarquer que l'amélioration du diabète apparaît souvent rapidement alors que la soustraction du Fer n'excède pas 5 à 10 grammes et que la ponction biopsie ne révèle pas encore de régression nette de la surcharge pigmentaire du foie.

En ce qui concerne l'action des médicaments chélateurs, ce sont les mêmes incertitudes et l'élimination du Fer par la sidérurie qu'ils provoquent paraît bien incapable d'expliquer à elle seule l'amélioration souvent rapide de la tolérance glucidique.

Wohler utilisant la Desferrioxamine sans l'associer aux saignées, a cherché à expliquer l'effet favorable sur le diabète par une activation de la désintégration du glucose due à l'intensification du processus de dégradation oxydarive et de la phosphorylation.

CONCLUSIONS

L'évolution des troubles de la glycorégulation a été étudiée chez 7 malades atteints d'hémochromatose avec diabète (6 cas) ou prédiabète (1 cas) traités par saignées répétées, régulières (400 cc trois fois par mois) associées chez deux d'entre eux à des injections de Desferrioxamine (1 g tous les deux jours). Le recul est de 2 à 6 ans.

Les soustractions sanguines représentent l'élément essentiel du traitement et il est d'ailleurs difficile lorsque l'insulinothérapie est nécessaire de faire accepter les injections régulières de chélateur. La régression des troubles de la glycorégulation est habituelle encore que souvent partielle. Elle permet souvent de réduire de moitié ou même des $\frac{2}{3}$ la dose d'insuline quotidienne nécessaire.

Trois malades « dépigmentés » dont le traitement a permis d'obtenir l'abaissement de la sidérémie, du coefficient de saturation et la disparition des dépôts hépatiques d'hémosidérine, ont vu disparaître un diabète modéré auquel a fait place un état paradiabétique aglycosurique. Ce résultat se maintient depuis plus de 4 ans chez ces 3 malades.

Un quatrième malade également dépigmenté a pu réduire sa dose d'insuline de 80 à 18 unités.

Chez deux autres dont le Fer sérique reste élevé, le diabète a été également favorablement influencé (réduction de la dose d'insuline de 160 à 25 et de 35 à 20).

Une courbe d'hyperglycémie de type paradiabétique chez un troisième sujet est partiellement réduite après soustractions de 30 litres de sang.

Le mode d'action du traitement sidérodéplétif peut être discuté. Une place importante peut être logiquement accordée à l'élimination de la surcharge en fer du pancréas mais d'autres facteurs peuvent intervenir.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER.

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. VACHON.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, 29 Septembre 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- BASTENIE et PIRART. — Hémochromatose et diabète. Rapport au XXXIV^e Congrès Français de Médecine. Lyon, 1963, Masson éditeur.
- BUSSI L. et CAPRIO G. — Treatment of some cases of Hemochromatosis with repeated venesections. *Haemat. Lat.*, 4, 213-232, 1961.
- CACHERA R. et DARNIS F. — Rapports entre pancréas et foie dans les hémochromatoses (étude anatomique). *Revue inter. Hépatologie*, 6, 2, 163-188, 1956.
- CROSBY W.H. — Treatment of haemochromatosis by energetic phlebotomy. One patient's response to the letting of 55 liters of blood in 11 months. *Brit. J. Haematol.*, 4, 1, 82-88, 1958.
- DARNAUD, DENARD et SERENA. — Le facteur surrénal au cours du diabète bronzé. *Arch. Mal. App. Digestif*, 40, 9-10, 1106-1108, 1951.
- DARNAUD, DENARD, VOISIN et LEMOZY. — La Desferrioxamine dans le traitement de l'hémochromatose. *Arch. Mal. App. Dig.*, 63, 3, 334, 1964.
- DARNAUD, DENARD G., MOREAU R., VOISIN. — Le diabète de l'hémochromatose primitive. *Cahiers R.M.F.*, 1964.
- DARNIS F. — L'évolution du syndrome biologique dans les hémochromatoses idiopathiques traitées par saignées répétées. Communication aux Journées de Biologie médicale, 15 juin 1958.
- DAVIS W.D. et ARROWSMITH W.R. — Treatment of Haemochromatosis by massive venesection. *Ann. Int. Med.*, 39, 4, 723-734, 1953.
- GROSSI F. — Attuati, aspetti, diagnostici et terapeutici della emocromatosi idiopatica (diabete bronzino). *Clin. Therap.*, 17, 600-614, 1959.
- KALK H. — Über die siderophilie (Hämochromatose) und ihrer Bhandlung durch Aderlass. Aktuelle Themen der inneren Medizin und ihrer Grenzgebiete, 1 vol., Stuttgart, F. Enke, edit., 205-215, 1959.

- MITROUZE J. — Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées. *Semaine des Hôp.*, 2299-2310, 1964.
- PLANTIER. — Contribution à l'étude du traitement des hémochromatoses par saignées. *Thèse Lyon*, 1959.
- TCHOBROUSKY G., TUTIN M. et RATHERY M. — Le traitement du diabète de l'hémochromatose. Congrès Français de Médecine, Lyon 1963, Masson éd.
- TRAISSAC F.J.C., BÉRAUD J., FAIVRE. — Réflexions sur le diabète dans l'hémochromatose.
- TUTIN M. — Enquête sur les résultats du traitement de l'hémochromatose par les saignées. *Sem. Hôp. Paris*, 729-737, 1964.
- UHRV P., MARCEL G., COHEN A. — Hémochromatose et insulino-résistance. Action des chélateurs et de l'A.C.T.H. *Bulletin de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31-32, 1062-1067, 1957.
- UHRV P. — Place du diabète dans l'hémochromatose. *Congrès Français de Médecine*, Lyon 1963, Masson éd.
- VACHON A. et AIMARD G. — Diabète et paradiabète au cours des hépatites chroniques.
- VACHON A. et PAILLARD P. — Evolution de la cirrhose pigmentaire traitée par saignées.
- VACHON A., PALIARD P., TÊTE R. — Evolution du diabète de l'hémochromatose sous l'influence des saignées et de l'association saignées-Desferrioxamine. *Arch. Mal. App. Digestif*, 52, 10, 1046-1051, 1963.
- VACHON A. et PALIARD P. — Traitement des hémochromatoses. *Congrès Français de Médecine*, Lyon 1963, Mascon éd.
- WITZLEBEN Cl., CHAFFEY N.J. — *Journal Exp. Med.*, 115, 722, 1962.
- WOHLER F. — Die therapie des Hämochromatose. *Mediz. Klinik.*, 57, 32, 1370-1376, 1962.
- Proceedings of the VIII Congress of the European Society of haematology, 1961 (Verlag Karger, Basel, New-York).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
CARACTÈRES DU DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE NON TRAITÉ	15
A. — Fréquence	15
B. — Caractères cliniques	16
I. - Les diabètes sévères	17
II. - Les diabètes modérés équilibrés sans insuline	18
III. - Les hyperglycémies sans glycosurie ...	19
LES PRINCIPES DU TRAITEMENT	21
A. — Rappel physiopathologique de l'hémochroma- tose idiopathique	21
B. — Les traitements éliminateurs du fer	22
La méthode des saignées répétées	22
Les chélateurs	23
Equivalence des deux méthodes	25
C. — Le traitement visant à réduire l'apport alimen- taire et l'absorption intestinal du fer	26
Les régimes ferriprives	26

LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT	29
A. — Résultats déjà publiés : sur le diabète	29
1. - Avec les saignées	29
2. - Avec les traitements chélateurs	30
B. — Les malades personnels	31
LES OBSERVATIONS	37
Premier groupe	37
Deuxième groupe	41
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	43
Bases pathogéniques	43
I. - L'altération du pancréas	43
II. - Les facteurs extrapancréatiques	45
III. - Facteurs tissulaires	47
Interprétation des résultats	47
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

